

регулирования количественного содержания компонентов в исходной реакционной смеси является весьма плодотворным, открывающим широкие перспективы для решения проблем выбора составов многокомпонентных продуктов с гарантированно устойчивым набором свойств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Богданова В. В., Кобец О. И. Регулирование физико-химических свойств композиций на основе фосфатов металлов – аммония, проявляющих огнезащитный и огнетушащий эффект // Свиридовские чтения : сб. ст. Минск, 2011. Вып. 6. С. 21–27.
2. Брахман Т. Р. Многокритериальность и выбор альтернативы в технике. М., 1984.
3. Вязгин В. А., Федоров В. В. Математические методы автоматического проектирования. М., 1989.
4. Быков В. П. Методическое обеспечение САПР в машиностроении. Л., 1989.
5. Солодовников В. В., Тумаркин В. И. Теория сложности и проектирование систем управления. М., 1990.
6. Laktiushin A. N., Laktiushina T. V. Application of a computer complex of synthesis-technologies for research and calculation design of plasma-technological systems : VII Int. Conf. on Plasma Physics and Plasma Technology (Minsk, Sept. 17–21, 2012). Minsk, 2012. Vol. II. P. 738–741.
7. Витязь П. А., Жилинский О. В., Лактюшина Т. В. Компьютерная методология выбора технически оптимального варианта в многокритериальных задачах проектирования материалов // Физическая мезомеханика. 2004. Т. 7. Спецвыпуск : в 2 ч. Ч. 1. С. 3–11.
8. Витязь П. А., Жилинский О. В., Лактюшина Т. В. Фундаментальные основы компьютерного проектирования материалов с заданными свойствами : сб. материалов Междунар. конф. по физической мезомеханике, компьютерному проектированию и разработке новых материалов (Томск, 19–22 сент. 2006 г.). Томск, 2006. С. 82–85.
9. Богданова В. В., Кобец О. И., Людко А. А., Кирлица В. П. Оптимизация огнезащитно-огнетушащих свойств состава для предотвращения и локализации пожаров в природном комплексе методом математического планирования эксперимента // Вестн. Командно-инженерного института МЧС Республики Беларусь. 2012. № 1 (15). С. 32–39.
10. Ящерицын П. И., Махаринский Е. И. Планирование эксперимента в машиностроении. Минск, 1985.

Поступила в редакцию 10.02.2014.

Валентина Владимировна Богданова – доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией огнетушащих материалов учреждения БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем».

Татьяна Владимировна Лактюшина – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории плазменных технологий государственного научного учреждения «Институт тепло- и массообмена имени А. В. Лыкова НАН Беларуси».

Кирилл Викторович Доброго – доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией химической физики государственного научного учреждения «Институт тепло- и массообмена имени А. В. Лыкова НАН Беларуси».

Олег Владимирович Жилинский – кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории наноструктурных и алмазных материалов, технологий государственного научного учреждения «Объединенный институт машиностроения НАН Беларуси».

Ольга Игоревна Кобец – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории огнетушащих материалов учреждения БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем».

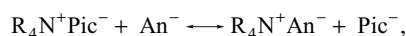
Александр Николаевич Лактюшин – кандидат технических наук, заведующий лабораторией плазменных технологий государственного научного учреждения «Институт тепло- и массообмена имени А. В. Лыкова НАН Беларуси».

УДК 542.61

О. И. КУКСА, А. Л. ГУЛЕВИЧ, Е. М. РАХМАНЬКО

ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМПИЦИЛЛИНА И ОФЛОКСАЦИНА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ

Для экстракционно-фотометрического определения анионов антибиотиков (ампициллина и офлоксацина) предложено использовать анионообменную реакцию



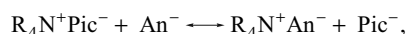
где R_4N^+ – катион тринилоктадециламмония; Pic^- – пикрат-анион; An^- – анион антибиотика.

В качестве растворителя высшей четвертичной аммониевой соли был применен толуол, а для сдвига равновесия анионообменной реакции вправо органическая фаза содержала сольватирующую добавку – 1-(3,5-динитро-4-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-он.

Осуществлено моделирование экстракционной системы с целью нахождения оптимальных условий экстракции анионов антибиотиков. На основе проведенной оптимизации разработана экстракционно-фотометрическая методика определения ампициллина и офлоксацина в фармацевтических препаратах. Выполнен анализ таблеток и инъекционных порошков различных изготовителей и показана высокая воспроизводимость и правильность полученных результатов анализа.

Ключевые слова: антибиотики; ампициллин; офлоксацин; анионообменная экстракция; высшая четвертичная аммониевая соль.

For extraction-photometric determination of antibiotics anions (ampicillin and ofloxacin) the following anion-exchange reaction was proposed



where R_4N^+ – trinonyloctadecyl ammonium cation; Pic^- – picrate anion; An^- – antibiotic anion.

The solvent was toluene, and for the purpose of shifting equilibrium to the right the organic phase contained 1-(3,5-dinitro-4-chlorophenyl)-2,2,2-trifluoro-1-ethanone as solvating agent.

In order to find optimal conditions for the extraction of antibiotics anions modeling was performed. Extraction-photometric method for ampicillin and ofloxacin in pharmaceuticals based on the optimization was developed. Analysis of tablets and injection powders of different manufacturers was performed, good reproducibility and correctness of the results was shown.

Key words: antibiotics; ampicillin; ofloxacin; anion-exchange extraction; higher-quaternary ammonium salt.

Антибиотики широко используются в современной медицине, и одними из наиболее востребованных являются β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины) и хинолоны (в том числе фторхинолоны). Для определения количества антибиотиков в составе лекарственных препаратов предложена УФ-спектрофотометрия [1] и колориметрия [2, 3], ИК-спектроскопия [4], турбидиметрия [5], полярография [6] и потенциометрия [7], а также различные виды хроматографии [8].

Ампициллин относится к ряду пенициллинов, и для его количественного определения в лекарственных препаратах согласно Государственной фармакопеи (ГФ) Республики Беларусь необходимо использовать метод высокочувствительной жидкостной хроматографии [9]. Хотя это современный и точный метод анализа, но он требует дорогого оборудования, высокочувствительный по расходу материалов и малодоступен большинству аналитических лабораторий. Для количественного определения офлоксацина, который относится к ряду фторхинолонов, ГФ Республики Беларусь предлагает неводное потенциометрическое титрование раствором хлорной кислоты в среде безводной уксусной кислоты [10]. Метод сложен в исполнении и обуславливает соблюдение специальных условий техники безопасности.

В настоящей работе для количественного определения ампициллина и офлоксацина в фармацевтических препаратах предложена разработанная авторами экстракционно-фотометрическая методика, простая в исполнении и не требующая дорогого аналитического оборудования.

Материалы и методы исследования

Реагенты. В качестве фотометрического реагента, выполняющего одновременно и роль экстрагента, использовался пикрат тринионилгексадециламмония (ТНОДА) $(C_9H_{19})_3C_{18}H_{37}N^+Pic^-$. Толуольный раствор этой четвертичной аммониевой соли (ЧАС) был получен методом анионообменной экстракции из исходной иодидной соли, синтезированной нами из гексадециламина и нонила иодистого и очищенной в экстракционной системе октан-диметилформамид. Содержание третичного амина не превышало 0,03 мас. %. Полнота перевода иодидной формы в пикратную контролировалась фотометрически.

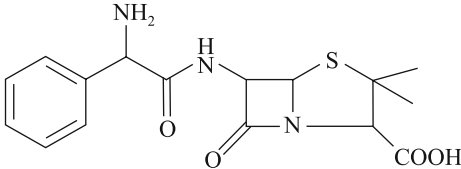
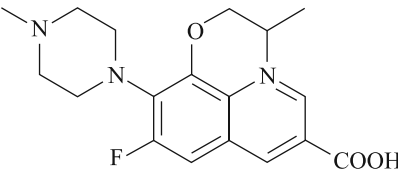
Сольватирующая добавка 1-(3,5-динитро-4-хлорфенил)-2,2,2-трифтор-этан-1-он (ДНХ) также была синтезирована и очищена на кафедре аналитической химии химического факультета БГУ. Идентификацию и степень чистоты вещества определяли методами рефрактометрии и ПМР-спектроскопии. Содержание основного вещества составило 95,7 мас. %.

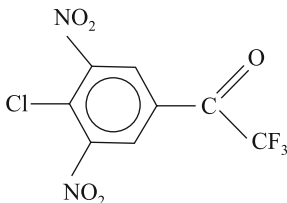
В качестве стандартов применялись субстанции ампициллина производства Parabolic Drugs Limited (Индия) (содержание активного вещества – 96,7 %) и офлоксацина производства РУП «Борисовский завод медицинских препаратов» (содержание активного вещества – 99,4 %).

Структурные формулы антибиотиков, использовавшихся в работе, и сольватирующей добавки приведены в табл. 1.

Таблица 1

Антибиотики и сольватирующая добавка

Название антибиотика	Структурная формула
Ампициллин	
Офлоксацин	

Название антибиотика	Структурная формула
ДНХ	

Оборудование. Спектры поглощения водных и органических растворов ЧАС снимали на спектрофотометре Solar PV1251C с применением специализированного программного обеспечения. Измерение pH водных растворов антибиотиков выполняли на иономере ЭВ-74 со стеклянным измерительным электродом ЭСЛ-43-07 и насыщенным хлорсеребряным электродом сравнения ЭВЛ-1МЗ. Показатель кислотности водных растворов антибиотиков поддерживали на уровне $8,0 \pm 0,1$ для ампициллина и $8,6 \pm 0,1$ для офлоксацина. Экстракцию осуществляли в пробирках с пришлифованными пробками при соотношении объемов водной и толуольной фаз 1 : 1 при температуре 293 ± 1 К, ее длительность составляла 5 мин.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет «Статобработка» системы компьютерной алгебры Mathematica 9.0.

Результаты исследования и их обсуждение

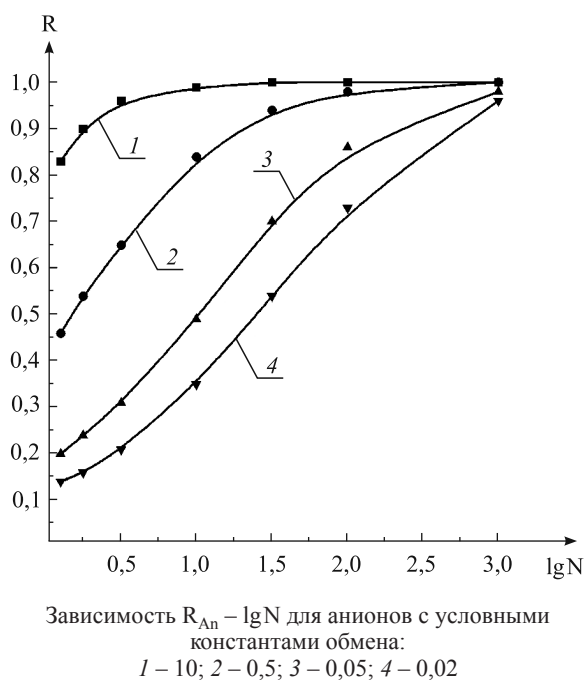
Экстракционно-фотометрическое определение анионов любой природы, в том числе и анионов антибиотиков, может быть выполнено по обменной реакции



где R_4N^+ – катион высшей ЧАС; Kp^- – анион кислотного красителя; An^- – анализируемый анион.

В случае если реакция (1) проходит количественно, то анионы An^- вытесняют из органической в водную фазу эквивалентное количество окрашенных анионов кислотного красителя Kp^- и фотометрирование водной фазы позволяет точно определить исходную концентрацию анионов в анализируемом растворе.

Если же анионообменная реакция (1) проходит не количественно, что чаще всего и происходит, то степень экстракции R_{An} будет сложной функцией константы обмена $K_{Kp^-}^{An^-}$ и величины отношения исходных концентраций экстрагента и экстрагируемого аниона (N). На рисунке представлены смоделированные зависимости $R_{An} - \lg N$ для различных значений констант обмена $K_{Kp^-}^{An^-}$.



Как было установлено в [11], ампициллин и офлоксацин крайне слабо экстрагируются толуольными растворами пикрата ТНОДА и имеют константы обмена на уровне 10^{-5} , что не позволяет достигнуть степени извлечения, пригодного для использования в анализе. Экстрагируемость анионов антибиотиков может быть увеличена введением в органическую фазу сольватирующих добавок из класса производных трифторацетофенона [11]. Так, при содержании ДНХ на уровне 0,005 М константы обмена исследуемых антибиотиков возрастают на 2,5 порядка и, как видно из рисунка, для офлоксацина (кривая 3) и ампициллина (кривая 4) степени экстракции становятся значимыми и анионообменную реакцию (1) можно использовать в аналитических целях.

Для количественного описания анионообменной экстракции в присутствии сольватирующей добавки удобно использовать не концентрационную, а условную константу обмена:

$$\tilde{K}_{Kp^-}^{An^-} = \frac{[Kp^-]^2}{(C_{0, R_4N^+Kp^-} - [Kp^-])(C_{0, An^-} - [Kp^-])}, \quad (2)$$

где $C_{0, R_4N^+Kp^-}$ – исходная концентрация экстрагента; C_{0, An^-} – исходная концентрация аниона антибиотика; $[Kp^-]$ – равновесная концентрация красителя в водной фазе.

Условная константа обмена, в отличие от концентрационной, пропорциональна содержанию сольватирующей добавки в органической фазе и может изменяться в широких пределах. Исходя из заданной степени извлечения определяемого аниона R_{An} и избытка экстрагента N

$$R_{An} = \frac{[R_4N^+An^-]}{C_{0, An^-}} = \frac{[Kp^-]}{C_{0, An^-}}; \quad N = \frac{C_{0, R_4N^+Kp^-}}{C_{0, An^-}}, \quad (3)$$

минимально необходимое значение условной константы обмена можно найти с помощью следующего выражения:

$$\tilde{K}_{Kp^-}^{An^-} = \frac{R_{An}^2}{(N - R_{An})(1 - R_{An})},$$

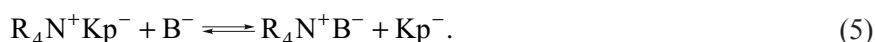
полученного подстановкой (3) в (2).

Расчеты показывают, что для достижения 95 % экстракции офлоксацина при 500-кратном избытке экстрагента минимальное значение условной константы обмена должно быть равно 0,036. Это значение $\tilde{K}_{Kp^-}^{An^-}$ достигается при содержании ДНХ в органической фазе на уровне 0,004 М [11]. При увеличении концентрации ДНХ условная константа обмена также возрастает и необходимая степень экстракции офлоксацина достигается при меньшем избытке экстрагента.

Вышесказанное не означает, что нельзя проводить анализ, если степень экстракции определяемого аниона меньше 95 %. Однако в случае небольших степеней экстракции меняется вид градуировочного графика – из прямолинейного с тангенсом угла наклона, равного молярному коэффициенту светопоглощения используемого красителя, он становится криволинейным, смещается в область более низких значений оптической плотности, а наклон прямолинейной области уменьшается. Это приводит к снижению чувствительности и повышению нижнего предела обнаружения определяемых анионов.

Как правило, в анализируемом растворе находится несколько анионов различной степени гидрофобности, которые вступают в параллельно протекающие реакции анионного обмена с экстрагентом, повышают оптическую плотность равновесного водного раствора и тем самым приводят к завышению результатов анализа.

Оценка мешающего влияния таких посторонних анионов (B^-) может быть выполнена на основе известных констант обмена $\tilde{K}_{Kp^-}^{An^-}$ и $\tilde{K}_{Kp^-}^{B^-}$. Рассмотрим две параллельно протекающие анионообменные реакции:



Исследуем случай, когда в экстракционной системе находится избыток экстрагента $R_4N^+Kp^-$ по отношению как к основным (An^-), так и к мешающим (B^-) анионам. Обозначим равновесные

концентрации красителя, вытеснившегося по реакциям (4) и (5), через $[Kp^-]_4$ и $[Kp^-]_5$ соответственно.

Пусть эти концентрации связаны n соотношением

$$[Kp^-]_4 = n[Kp^-]_5. \quad (6)$$

Поскольку равновесная концентрация красителя в водной фазе будет определяться суммой равновесных концентраций красителя, вытеснившихся по реакциям (4) и (5):

$$[Kp^-] = [Kp^-]_4 + [Kp^-]_5, \quad (7)$$

то выражение для условной константы обмена мешающих B^- -анионов на анионы красителя можно записать в виде

$$\tilde{K}_{Kp^-}^{B^-} = \frac{[Kp^-][Kp^-]_5}{(C_{0, R_4N^+Kp^-} - [Kp^-])(C_{0, B^-} - [Kp^-]_5)}. \quad (8)$$

Подставив (6) и (7) в (8) и выразив $[Kp^-]_4$ через R_{An} и N из (3), получим уравнение взаимосвязи экстракционных и концентрационных параметров

$$\tilde{K}_{Kp^-}^{B^-} = \frac{(n+1)R_{An}^2}{\{n \cdot N - (n+1)R_{An}\}\{nF - R_{An}\}}. \quad (9)$$

Это уравнение позволяет оценить фактор селективности F , являющийся предельным соотношением мешающих и основных анионов, которое приведет к относительной ошибке определения основных анионов $100/n$ (%) при степени экстракции основных анионов R_{An} и избыточной концентрации экстрагента N .

Такие предварительные расчеты позволяют оценить селективность экстракционно-фотометрической методики для анализируемых объектов с известным или предполагаемым ионным составом и в случае необходимости скорректировать параметры экстракционной системы в сторону большей ее эффективности.

На основании полученных в [11] экстракционных данных и вышеприведенных теоретических расчетов нами разработана экстракционно-фотометрическая методика определения ампициллина и офлоксацина в лекарственных препаратах:

Экстрагент: толуольный 0,01 M раствор $R_4N^+Pic^- + 0,005 M$ ДНХ.

Градуировочные растворы ампициллина и офлоксацина: от 20 до 200 мг/л.

Уравнения градуировочных графиков:

$A = 0,055 + 0,0045 C_{Amp}$, коэффициент корреляции равен 0,995 (ампициллин);

$A = 0,060 + 0,0083 C_{Ofi}$, коэффициент корреляции равен 0,990 (офлоксацин).

Объемы фаз – по 10 мл. Время экстракции – 5 мин. Длина волны – 410 нм.

Результаты анализа реальных образцов таблеток и порошков для инъекций представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Количество ампициллина и офлоксацина
в фармацевтических препаратах ($n = 15$, $R = 0,95$)**

Название антибиотика (производитель)	Форма	Номинал, мг	Найдено, мг	Найдено, %	Sr
Ампициллина натриевая соль (РУП «Борисовский завод медпрепаратов», Республика Беларусь)	И*	500	492 ± 6	98,4	0,022
Ампициллин-КМП (Киевский завод медпрепаратов, Украина)	И	1000	988 ± 9	98,8	0,016
Ампициллин-Дарница (ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»», Украина)	Т**	250	256 ± 2	102,4	0,014
Офлоксацин-Боримед (РУП «Борисовский завод медпрепаратов», Республика Беларусь)	Т	200	213 ± 2	106,5	0,017
Офломакс (Intas Pharmaceuticals, Индия)	Т	200	213 ± 3	106,5	0,025

И* – порошки для приготовления растворов для инъекций. Т** – таблетки.

Для всех исследованных фармацевтических препаратов, как видно из табл. 2, относительное стандартное отклонение не превышает 2,5 %, а процент открытия составляет $98 \div 107$ %, что удовлетворяет требованиям ГФ Республики Беларусь.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Spectrophotometric determination of cefaclor in pharmaceutical preparations / V. M. Ivama [et al.] // Quimica Nova. 1999. Vol. 22, № 2. P. 201–204.
2. Xu L., Wang H., Xiao Y. Spectrophotometric determination of ampicillin sodium in pharmaceutical products using sodium 1, 2-naphthoquinone-4-sulfonic as the chromogenic reagent // Spectrochimica Acta. Part A : Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 2004. Vol. 60, № 13. P. 3007–3012.
3. Kumar R., Singh P., Singh H. Development of colorimetric method for the analysis of pharmaceutical formulation containing both ofloxacin and cefixime // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2011. Vol. 3, № 2. P. 178–179.
4. Tótolí E. G., Salgado H. R. N. Development and validation of the quantitative analysis of ampicillin sodium in powder for injection by Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR) // Physical Chemistry. 2012. Vol. 2, № 6. P. 103–108.
5. Tótolí E. G., Salgado H. R. N. Development and validation of a rapid turbidimetric assay to determine the potency of ampicillin sodium in powder for injectable solution // Analytical Methods. 2013. Vol. 5, № 21. P. 5923–5928.
6. Khalilzadeh M. A. Electrocatalytic determination of ampicillin using carbon-paste electrode modified with ferrocendicarboxylic acid // Analytical Letters. 2009. Vol. 42, № 3. P. 584–599.
7. Zhang F. Simultaneous determination of ofloxacin and gatifloxacin on cysteine acid modified electrode in the presence of sodium dodecyl benzene sulfonate // Bioelectrochemistry. 2013. Vol. 89. P. 42–49.
8. Sousa J. Analytical methods for determination of new fluoroquinolones in biological matrices and pharmaceutical formulations by liquid chromatography : a review // Analytical and bioanalytical chemistry. 2012. Vol. 403, № 1. P. 93–129.
9. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 3 т. Минск, 2009. Т. 3. С. 152–162.
10. Там же. С. 461–464.
11. Кукса О. И., Гулевич А. Л. Анионообменная экстракция антибиотиков // Вестн. БГУ. Сер. 2, Химия. Биология. География. 2010. № 1. С. 24–28.

Поступила в редакцию 14.11.2014.

Ольга Ивановна Кукса – аспирант кафедры аналитической химии химического факультета БГУ. Научный руководитель – А. Л. Гулевич.

Александр Львович Гулевич – доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии химического факультета БГУ.

Евгений Михайлович Рахманько – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой аналитической химии химического факультета БГУ.

УДК 541.49+547.796.1

Е. В. КЕЖУН, Д. А. КОТИКОВ, М. М. ДЕГТЯРИК, А. И. ЛЕСНИКОВИЧ

ИЗУЧЕНИЕ ТЕТРАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ОСНОВАНИЙ ШИФФА И ИХ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В СРЕДНЕЙ И ДЛИННОВОЛНОВОЙ ОБЛАСТЯХ СПЕКТРОВ

По разработанным методикам синтезированы и выделены в твердую фазу комплексные соединения хлорида меди(II) с тетразолсодержащими основаниями Шиффа $L^1 - L^5$ состава $CuCl_2L_n(H_2O)_m$, где $n = 2, m = 2, L = L^1, L^2; n = 2, m = 0, L = L^3, L^4; n = 1, m = 0, L = L^5$. L^1 – 2-(((1-метил-1H-тетразол-5-ил)имино)метил)фенол; L^2 – 2-(((2-метил-1H-тетразол-5-ил)имино)метил)фенол; L^3 – 2-(((2-(*tert*-бутил)-тетразол-5-ил)имино)метил)фенол; L^4 – 2-(((1-фенилтетразол-5-ил)имино)метил)фенол и L^5 – 2-(((5-аминотетразол-1-ил)имино)метил)фенол. Показано, что в случае традиционного метода синтеза взаимодействие кристаллогидрата хлорида меди(II) с $L^1 - L^5$ с образованием комплексных соединений наиболее полно и с хорошим выходом протекает в смесях спиртов или этилового спирта и ацетонитрила, ДМСО.

Полученные комплексные соединения охарактеризованы методами элементного анализа, рентгеновской порошковой дифрактометрии, ИК-спектроскопии (средняя и длинноволновая области). На основании анализа данных экспериментальных ИК-спектров в средней и длинноволновой областях сделано предположение о составе изученных комплексов, а также о способе координации этих сложных лигандов, обсуждается также строение координационного полиэдра.

Ключевые слова: тетразол; основания Шиффа; комплексные соединения; ИК-спектроскопия.

Complexes of copper(II) chloride with tetrazole substituted Schiff bases $CuCl_2L_n(H_2O)_m$, where $n = 2, m = 2, L = L^1, L^2; n = 2, m = 0, L = L^3, L^4; n = 1, m = 0, L = L^5$, ligand L is (((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)imino)methyl)phenol (L^1), 2-(((2-methyl-1H-tetrazol-5-yl)imino)methyl)phenol (L^2), 2-(((2-(*tert*-butyl)-tetrazol-5-yl)imino)methyl)phenol (L^3), 2-(((1-phenyltetrazol-5-yl)imino)methyl)phenol (L^4), 2-(((5-aminotetrazole-1-yl)imino)methyl)phenol (L^5) have been prepared by reaction of free ligands L